

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
9 juin 2005 (09.06.2005)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
WO 2005/051416 A1

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :  
A61K 38/21, 9/14, 38/20, 47/42

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR2004/050603

(22) Date de dépôt international :  
19 novembre 2004 (19.11.2004)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
0350887 21 novembre 2003 (21.11.2003) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :  
FLAMEL TECHNOLOGIES [FR/FR]; 33 avenue du  
Docteur Georges Lévy, F-69200 VENISSIEUX (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) :

POULIQUEN, Gauthier [FR/FR]; 47 rue Lortet, F-69007  
LYON (FR). SOULA, Olivier [FR/FR]; Castel du Grand  
Large, 115 avenue du Carreau, F-69330 MEYZIEU (FR).  
MEYRUEIX, Rémi [FR/FR]; 42 rue Hector Berlioz, "Le  
Bois Saint-Rambert", F-69009 LYON (FR). NICOLAS,  
Florence [FR/FR]; 67 rue Auguste Rodin, Manissieux,  
F-69800 SAINT-PRIEST (FR).

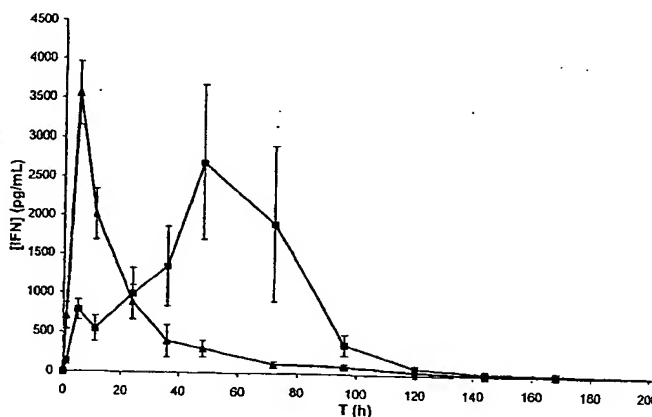
(74) Mandataires : CABINET PLASSERAUD etc.; 65/67 rue  
de la Victoire, F-75440 PARIS CEDEX 09 (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de  
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO,  
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,  
GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,  
KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG,  
MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH,  
PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN,  
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: PHARMACEUTICAL FORMULATIONS FOR THE SUSTAINED RELEASE OF ONE OR MORE ACTIVE PRINCIPLES AND APPLICATIONS THEREOF, SUCH AS THERAPEUTIC APPLICATIONS

(54) Titre : FORMULATIONS PHARMACEUTIQUES POUR LA LIBÉRATION PROLONGÉE DE PRINCIPE(S) ACTIF(S), AINSI QUE LEURS APPLICATIONS NOTAMMENT THERAPEUTIQUES



(57) Abstract: The invention relates to novel pharmaceutical formulations based on fluids and stable aqueous colloidal suspensions for the sustained release of one or more active principles, particularly protein principles, and to the applications, particularly the therapeutic applications, of said formulations. The invention aims to provide a fluid pharmaceutical formulation for the sustained release of one or more active principles, such that, following parenteral injection, the *in vivo* therapeutic protein release time is increased significantly, while the plasma concentration peak of the active protein is lowered. Moreover, said formulation must be storage stable and, in addition, biocompatible, non-toxic biodegradable, non-immunogenic and well tolerated locally. According to the invention, the formulation is a low-viscosity aqueous colloidal suspension of submicronic particles of water-soluble, biodegradable polymer PO bearing hydrophobic groups (GH). The aforementioned particles are noncovalently associated with at least one active principle (PA) and form a gelled deposit on the injection site, said gelling being caused by a protein present in the physiological medium.

[Suite sur la page suivante]

WO 2005/051416 A1



(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Publiée :**

— avec rapport de recherche internationale

*En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codés et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.*

(57) Abrégé : La présente invention concerne de nouvelles formulations pharmaceutiques à base de suspensions colloïdales aqueuses stables et fluides pour la libération prolongée de principe(s) actif(s), en particulier protéinique(s), ainsi que les applications, notamment thérapeutiques, de ces formulations. Le but de l'invention est de proposer une formulation pharmaceutique fluide pour la libération prolongée de principe(s) actif(s), permettant après injection par voie parentérale d'accroître significativement la durée de libération in vivo d'une protéine thérapeutique tout en diminuant, le pic de concentration plasmatique de la protéine active, et qui soit par ailleurs stable à la conservation et de surcroît biocompatible, biodégradable non-toxique, non-immunogène et bien tolérée localement. La formulation selon l'invention est une suspension colloïdale aqueuse de basse viscosité, de particules submicroniques de polymère PO biodégradable, hydrosoluble et porteur de groupements hydrophobes (GH), lesquelles particules étant associées de façon non covalente avec au moins un principe actif (PA) et formant un dépôt gélifié sur le site d'injection, cette gélification étant provoquée par une protéine présente dans le milieu physiologique.